Paula Philippson

Diss. Breslau

1904.

Aus der Königl. Universitäts-Kinderklinik zu Breslau.

Über den Eisengehalt der Leberzellen bei Neugeborenen und Kindern im ersten Lebensjahr.

Inaugural-Dissertation,

welche

nebst den beigefügten Thesen

mit Genehmigung der

Hohen Medizinischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau

zur Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

am Sonnabend, den 19. März 1904, mittags 12½ Uhr

in der

Aula Leopoldina der Universität

öffentlich verteidigen wird

Paula Philippson.

ACAD. MED. BIBL.

Opponenten:

Dr. med. Franz Steinitz, Assistent an der Kgl. Universitäts-Kinderklinik.

Dr. med. Erich Jacoby.

Breslau 1904.

Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.
Referent: Professor Dr. v. Strümpell.
Ponfick, Dekan.

Meiner Mutter.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543101_0023

In einer Veröffentlichung in der Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. XIII stellte Bunge[1]) durch Aschenanalysen an neugeborenen Hunden fest, dass die Zusammensetzung der Asche quantitative Übereinstimmung mit den Zahlen aufweist, die er bei den Aschenanalysen der Milch der betreffenden Spezies gewonnen hatte. Nur ein einziger Bestandteil macht eine Ausnahme, das Eisen. Der Eisengehalt der Milch ist sechsmal geringer als der des Neugeborenen. An diese Tatsachen, die Bunge durch mehrere weitere Publikationen[2]) stützte und ergänzte, knüpfte er folgende Erwägungen: Einerseits ist ein gewisser Eisengehalt für den Warmblüterorganismus unentbehrlich; andrerseits ist die Milch das naturgemässe und, wie aus den Bungeschen Analysen hervorgeht, bis auf den relativen Mangel an Eisen ideale Ernährungsmittel des jungen Organismus. Es liegen nun a priori zwei Möglichkeiten vor, dem auf Milchernährung angewiesenen Neugeborenen das erforderliche Eisenquantum zu verschaffen. Die eine besteht darin, dass das junge Tier mütterliche Milch in solchen Quantitäten zu sich nimmt, dass trotz des geringen Eisengehaltes derselben doch genügende Mengen dieses Mineralbestandteils eingeführt werden. Dies wäre, vom teleologischen Gesichtspunkt aus betrachtet, ein sehr verschwenderischer Modus,

---

[1]) Bunge. Über die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zeitschrift für phys. Chemie. 13.

[2]) a. Bunge. Weitere Untersuchungen über die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zeitschr. f. phys. Chemie. 16.

b. Bunge. Lehrbuch der physiolog. und patholog. Chemie. 4. Auflage. 1898. S. 408 ff.

da auf diese Weise der mütterliche Organismus eine sehr grosse Menge Milch produzieren müsste, sechsmal so gross als in Hinsicht auf die übrigen Aschenbestandteile nötig wäre zur Erhaltung und zum Ausbau des kindlichen Organismus; dieser seinerseits würde wiederum mit diesem Überschuss an Milch beladen und müsste sich nach Retention des Eisens der anderen, im Übermass eingeführten Milchbestandteile entledigen.

Gerade der Umstand, dass die mütterliche Milch und der kindliche Organismus dieselbe Zusammensetzung haben, wies auf eine zweite Möglichkeit hin, den Eisenbedarf während der Periode der Milchernährung zu decken. Bunge postuliert gewissermassen, dass der Neugeborene einen während der Fötalperiode aufgespeicherten Eisenvorrat mit zur Welt bringt, von dem er während der Zeit der ausschliesslichen Milchernährung zehrt, der also gegen das Ende dieser Periode hin abnimmt, bis schliesslich das junge Tier zu einer anderen Ernährungsweise übergeht und seinen Eisenbedarf aus der seiner Spezies entsprechenden Kost deckt. Diese Erwägungen fand Bunge bei seinen Untersuchungen über den Eisengehalt von jungen Tieren im Verlauf der Milchernährungsperiode[1]) bestätigt. Er konstatierte z. B. bei Kaninchen, die sich 2 Wochen ausschliesslich von Muttermilch, in der 3. Woche von Milch und Vegetabilien, in der 4. Woche vorwiegend von Vegetabilien ernähren,

1 Std. post partum 18,2 mg Fe (auf 100 gr Körpergewicht)
nach 24 Tagen 3,2 mg Fe („ „ „)

Bei Meerschweinchen, die schon am 1. Lebenstage Vegetabilien fressen, fand Bunge einen entsprechend geringeren Eisenvorrat:

6 Std. post partum 6,0 mg Fe (auf 100 gr Körpergewicht)
nach 9 Tagen 4,4 mg Fe („ „ „)

Bei der Ernährung mit anderer Kost steigt der Eisengehalt bei beiden Spezies wieder.

[1]) Bunge, l. c.

Nach Bunge ist die Leber dasjenige Organ, in welchem die Eisenaufspeicherung hauptsächlich stattfindet. Er fand in der Leber des neugeborenen Tieres fünfmal soviel Eisen als in der Leber des ausgewachsenen.

Diese Angaben und die weiteren Schlussfolgerungen, die Bunge aus denselben über die zweckmässige Dauer der ausschliesslichen Milchernährung bei Säuglingen, sowie über die Anwendung von Milchdiät bei Anämie etc. zog, forderten zur Nachprüfung auf.

Diese Nachprüfungen bewegen sich in zwei Richtungen. Einmal wurden die Bungeschen Angaben über die Übereinstimmung zwischen der Asche des Neugeborenen und der der mütterlichen Milch auf ihre Richtigkeit beim Menschen nachgeprüft. Die anderen diesbezüglichen Forschungen beschäftigten sich mit der Frage, ob wirklich bei der Geburt sich ein Eisenvorrat in der Leber findet, der während der ersten Lebenszeit allmählich abnimmt. Alle Autoren, die die erste Frage behandeln[1]), stellten nun fest, dass für den Menschen durchaus keine Übereinstimmung in der quantitativen Zusammensetzung der Asche des Neugeborenen und der mütterlichen Milch besteht, dass sich also dieser Teil der Bungeschen Theorie nicht auf den Menschen übertragen lässt.

[1]) Giacosa: Giornale d. R. Accad. d. Medic. di Torino, April-Mai 1894. Archives ital. de Biolog. XXII. 1895.

Cornelia de Lange: Vergelykendende asch-analyses. Dissert. Amsterdam. 1897. Ref. Malys Jahresberichte XXVII. 1898.

Michel: Compt. rend. de la soc. de biolog. 1899.

Hugonneng: Compt. rend. de la soc. de biolog. 1899.
Journal de phys. et pathol. géner. 1899.
„ „ „ „ „ „ 1900.
Compt. rend. de l'académie des sciences. 2. April 1900, 21. Mai 1900.

Söldner: Die Aschenbestandteile des neugeborenen Menschen und der Frauenmilch. Zeitschrift für Biologie 1903.

Eine kritische Darstellung der Resultate dieser Autoren befindet sich bei Czerny und Keller: Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörung und Ernährungstherapie. 1. Abt. Kapitel IV.

Da die zweite Frage, die des Eisengehaltes der Leber junger Individuen, bis jetzt fast ausschliesslich an Tieren studiert worden war, erschien es, besonders im Hinblick auf den eben erwähnten Befund, von Interesse, die Eisenfrage an den Lebern von Kindern des ersten Lebensjahres zu bearbeiten. Ich unternahm es daher, an Lebern von Neugeborenen und jungen Kindern bis zum Ende der Säuglingsperiode den Eisengehalt festzustellen.

Über den Eisengehalt der Leber, sowohl des gesunden wie des pathologisch veränderten Organs, liegen ziemlich zahlreiche Untersuchungen vor. Da ein historischer Überblick über dieselben schon von mehreren Autoren[1]) gegeben ist, begnüge ich mich mit der Bezugnahme auf diejenigen Arbeiten, die mir entweder durch die in ihnen angewandte Methode oder durch ihr spezielles Thema für meine Untersuchungen von Interesse waren.

Man kann vom methodischen Gesichtspunkte aus alle Arbeiten über den Eisengehalt der Leber in zwei Gruppen teilen: in solche, in denen die Leber auf ihren Eisenbestand untersucht wurde, ohne dass der Blutgehalt des Organs und der davon abhängende Betrag des Bluteisens berücksichtigt resp. eliminiert wurde, und in solche, in denen diese Fehlerquelle möglichst ausgeschaltet wurde. Da die Leber bekanntlich ein sehr blutreiches Organ, die Menge des in demselben enthaltenen Blutes aber eine sehr wechselnde, schwer zu bestimmende ist, so ergibt sich, dass die unter Vernachlässigung dieses Faktors angestellten Untersuchungen — und diese stellen bis jetzt noch die Mehrheit dar — einen geringen Wert haben. So erklären sich auch die zum Teil völlig verschiedenen Analysenresultate. Während z. B. Quincke[2]) in einem Falle von

[1]) S. u. a. v. Lingen: Über den Gehalt der Leberzellen des Menschen an Phosphor, Schwefel und Eisen. Inaug.-Dissert. Dorpat, 1891; Bielfeld: Über den Eisengehalt der Leberzellen des Menschen, Hofmeistersche Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie, Band II, Heft 5 und 6.

[2]) Quincke: Über Siderosis, Eisenablagerung in einzelnen Organen des Tierkörpers. Festschr. z. And. v. Al. v. Haller. Bern 1877.

Diabetes mellitus einen Eisengehalt der Leber von 3,607% (der Trockensubstanz) konstatierte, ein Befund, der eine starke Eisenanreicherung bei dieser Krankheit bedeuten würde, fand Zaleski[1]) in der Leber eines Zuckerkranken 0,0685% Fe, eine sechzigmal geringere Menge. Freilich mögen in dem Quinckeschen Fall noch besondere, eine Eisenablagerung begünstigende Faktoren mitgespielt haben, da für eine solche Differenz das Bluteisen allein wohl kaum verantwortlich zu machen ist.

Für die Unmöglichkeit, auf Grund von Resultaten, die aus derartig angestellten Untersuchungen gewonnen sind, zu einheitlichen Schlüssen zu kommen, spricht auch folgende Tabelle,[2]) in welcher der Eisengehalt der Leber bei Anämie, wie er sich bei verschiedenen Autoren ergibt, zusammengestellt ist:

% der Trockensubstanz	Autor
0,6140	Stahel[3])
1,89	Quincke[4])
0,539	„
0,364	„
2,1	„
0,6	„
0,6237	Zaleski[5])
0,122	Nolen[6])
0,5187	Rosenstein[7])

[1]) Zaleski: Zur Pathologie der Zuckerharnruhr (Diabet. mellit.) und zur Eisenfrage. Virchows Archiv 104.

[2]) Zitiert nach Zaleski l. c.

[3]) Stahel: Der Eisengehalt der Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten. Virchows Archiv Bd. 85.

[4]) Quincke: Über perniciöse Anämie. Sammlung klinischer Vorträge, von Volkmann, 1876, No. 100. Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. XX.

[5]) Zaleski: Studien über die Leber. Zeitschrift für physiol. Chemie. Bd. X.

[6]) Nolen zitiert bei v. Bemmelen: Eisengehalt der Leber in einem Fall von Leukaemie. Zeitschrift für physiol. Chemie, 7.

[7]) Rosenstein: Ein Fall von perniciöser Anämie. Berliner klinische Wochenschrift, 1877.

Von diesen 5 Autoren hat nur Zaleski das Bluteisen eliminiert, während die anderen Autoren nur auf die Gewinnung eines möglichst sorgfältig hergestellten Trockenmaterials aus der gesamten Leber bedacht waren.

Auch hier mag freilich die Vieldeutigkeit des Begriffes „Anämie" sowohl in qualitativer wie quantitativer Hinsicht in Betracht kommen.

Zaleski entblutet die Leber, indem er dieselbe auf Grund einer sorgfältig ausgearbeiteten Methode entweder mit 0,75% Kochsalzlösung oder mit 2,5% Rohrzuckerlösung durchspült. Er nimmt diese Durchspülung entweder am herausgenommenen Organ oder am lebenden, narkotisierten Tiere vor. Der Druck, den er dabei für das entnommene Organ als den zweckmässigsten findet, beträgt für die Leberarterie ca. 4 m, für Pfortader, Hohlvene und Gallengänge ca. 1 m. Jede Verletzung der Oberfläche und des Parenchyms der Leber ist sorgfältig zu vermeiden. Der Druck der Injektionsflüssigkeit ist bis zur vollständigen Füllung der Gefässe möglichst niedrig zu halten. Fliesst die Durchspülungsflüssigkeit schliesslich klar ab, so wird dieselbe noch auf Abwesenheit des Hämoglobinstreifens spektropisch untersucht. Ein Stückchen der ausgespülten Leber wird mikroskopisch auf seinen etwaigen Gehalt an roten Blutkörperchen durchgesehen. Ergibt sich Blutfreiheit des Organs, so wird an der Trockensubstanz desselben das Eisen als Phosphat bestimmt und zur Kontrolle mit Chamäleonlösung titriert oder durch Fällung mit Schwefelammon als Eisenoxyd bestimmt.

Diese Methode, die prinzipiell einen grossen Fortschritt bedeutet, und deren Resultate ungleich zuverlässiger sind als die der früheren Autoren, hat immerhin noch gewisse Nachteile. Einmal ist die Durchspülung, besonders die am lebenden Tiere, die nach Zaleski die zuverlässigere ist, sowie die Regulierung des Druckes der Spülflüssigkeit ziemlich kompliziert; andrerseits wird die absolute Sicherheit des Resultates noch dadurch beeinträchtigt, dass die Gefässe

und das Bindegewebe mit ihrem eventuellen Eisengehalt in der Leber verbleiben.

Stockman[1]) glaubt bei der Leber eine vollkommene Entfernung des Blutes erreichen zu können, indem er ca. 100 gr des Organs in kleine Stücke schneidet und das Blut sorgfältig mit Wasser auswäscht. Das so erhaltene Material wird dann einige Tage in konzentriertem Alkohol aufbewahrt, im Mörser zerrieben und getrocknet. Für die Milz ist nach Stockman keine Befreiung von Blut auf diese Weise möglich.

Von einer ganz anderen Seite her nahmen Guillemonat und Lapicque[2]) das Problem in Angriff, den Eisengehalt des in der Leber enthaltenen Blutes von dem Eisengehalt der Leberzellen in Abzug zu bringen. Sie gehen von der Erwägung aus, dass das im Blut befindliche Eisen seiner Hauptmenge nach im Hämoglobin enthalten ist und dass ferner das Hämoglobin diejenige Substanz ist, die für die Färbung des Blutes fast ausschliesslich massgebend ist. Der Farbenton des Blutes ist also gleich dem Farbenton des Hämoglobins und gleichzeitig ein Mass für seinen Eisengehalt. Bestimmt man nun die Eisenmenge in 1 gr Blut und drückt den Farbenton dieses Blutes etwa durch eine Glasplatte (disque) von entsprechender Färbung aus, so kann man durch kolorimetrische Vergleichung mit dieser auf Eisen geaichten Glasplatte den Eisengehalt einer jeden Blutlösung ablesen, resp. durch einfache Rechnung ermitteln. Dieser wird dann von der am bluthaltigen Organ bestimmten Eisenmenge abgezogen. Zur Herstellung der Blutlösung

[1]) Stockman, Remarks on the analysis of iron in the liver and spleen in the varions diseases affecting the blood. The British medical Journal 1896.

[2]) Guillemonat und Lapicque: a) Dosage du fer dans les tissus, que l'on ne peut débarasser mécaniquement de leur sang. Compt. rend. de la société de biolog. 1896. S. 647.

b) Le fer dans le foie et dans la rate; comparaison de l'homme aux diverses éspèces animales.

c) Variations pathologiques de la. teneur en fer du foie et de la rate chez l'homme. Compt. rend. de la soc. de biol. 1896.

wird von Guillemonat und Lapicque folgende Methode angegeben: Eine abgewogene Menge des auf sein Bluteisen zu untersuchenden Organs wird mit Sand in einem Mörser verrieben und mit destilliertem Wasser, zu dem man 1—2 Tropfen Ammoniak setzt, ausgewaschen. Die Waschflüssigkeit wird filtriert und das klare Filtrat kolorimetrisch auf seinen Eisengehalt geprüft.

Die Methode hat die Nachteile einer jeden kolorimetrischen Bestimmung: Beleuchtungsdifferenzen, subjektive Beurteilung kommen in Betracht; ferner wird, wie auch Bielfeld[1]) hervorhebt, eine Zersetzung des Hämoglobins, wie sie ev. durch das Auswaschen mit Ammoniak zustande kommt, die Sicherheit des Resultats beeinträchtigen. Der Gehalt der Leber an Bindegewebssubstanz wird hier ebenfalls nicht berücksichtigt. Die Resultate, zu denen die beiden Autoren auf Grund ihrer ziemlich zahlreichen Untersuchungen an pathologischen Fällen kommen, sprechen auch nicht sehr für die Zuverlässigkeit ihrer Methode. Die gefundenen Eisenwerte der Leber variieren ganz regellos, ohne einen Einfluss der Krankheit erkennen zu lassen. In einem Fall von „Cardiopathie" ist sogar der Eisengehalt der Leber = 0 angegeben, ein Unikum in der einschlägigen Literatur.

Einen grossen Fortschritt bedeutet die am Dorpater physiologischen Institut ausgearbeitete Methode, durch welche eine fast vollständige Isolierung der spezifischen Leberzellen bei fortbestehender Integrität ihrer chemischen Konstitution gewährleistet wird. Diese Methode, deren ich mich bei meinen Untersuchungen mit geringen Abweichungen bediente, und die ich weiter unten ausführlich beschreiben werde, wurde unter Benutzung von Angaben von Berzelius[2]), Wittich[3]) und Plosz[4]) in mehreren

[1]) Bielfeld, l. c.

[2]) Berzelius, Lehrbuch der Chemie, deutsch von Wöhler, 1840.

[3]) Kühne, Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1866.

[4]) Plosz, Über die eiweissartigen Substanzen der Leberzellen. Pflügers Archiv Bd. VII.

Arbeiten[1]) des Dorpater Institutes erprobt und in neuester Zeit auch von Bielfeld angewandt.

Nach diesem kurzen Überblick über die bisher angewandten Methoden will ich die Daten anführen, die bis jetzt über den Eisengehalt der Leber bei Föten, neugeborenen und jungen Tieren vorliegen.

Zaleski[2]) fand bei Lebern, die er in der oben beschriebenen Weise durchspült hatte, folgende Werte:

	Fe % der Trockensubstanz
Neugeborener Hund (1 Std. alt)	0,3907
Hund	0,0891
„	0,0779
„	0,0429
Rindsfötus	0,0634
Foetus hominis 8 mens.	0,1476

Lapicque[3]) kommt für die Leber von Kaninchen zu folgenden Resultaten:

Alter	Eisengehalt
8 Tage	1,0 gr
11 „	0,2 gr
21 „	0,14 gr
3 Monat	0,043 gr
3 „	0,035 gr
3 „	0,040 gr

Krüger[4]) gibt für die Leber von Kälbern folgende Werte an:

[1]) a) Anthen, Über die Wirkung der Leberzellen auf das Hämoglobin. Inaugural-Dissert. Dorpat 1889. b) Kallmeyer: Über die Entstehung der Gallensäuren und die Beteiligung der Leberzellen an diesem Prozess. Inaugural-Dissert. Dorpat 1889. c) Meyer, Über den Eisengehalt der Leberzellen des Rindsfötus, Kalbes und erwachsenen Rindes. Inaugural-Dissert. Dorpat 1890, etc.

[2]) Zaleski l. c.

[3]) Lapicque: a) Recherches sur la repartition du fer chez les nouveau-nés. b) Recherches sur la quantité du fer contenu dans la rate et le foie des jeunes animaux. Compt. rend. de la soc. de biolog. 1889.

[4]) Krüger, Über den Eisengehalt der Leber- und Milzzellen in verschiedenen Lebensaltern. Zeitschrift für Biologie. Bd. 27.

Alter	Eisengehalt in %
1. Woche	0,1800
2. „	0,0863
3. „	0,0496
4. „	0,0322
Ochsen 3jährig	0,0246
Tragende Kuh	0,0276

Wegen der Zuverlässigkeit der bei diesen Untersuchungen angewandten Methode der Isolierung der Leberzellen führe ich die Schlussfolgerungen an, die Krüger auf Grund der gewonnenen Zahlen für den Eisengehalt der Leber von Rindsföten, Kälbern und erwachsenen Tieren macht:

„1. Der Eisengehalt der Leberzellen von Föten ist ein sehr hoher; er ist im Durchschnitt 10 mal grösser als der erwachsener Tiere.

2. Der Eisengehalt der fötalen Leberzellen ist in den verschiedenen Entwicklungsstadien der Föten ein verschiedener; er nimmt von Beginn der Schwangerschaft bis etwa zu Ende der ersten Hälfte derselben stetig ab, steigt alsdann wieder empor und erreicht 3—4 Wochen vor der Geburt ein zweites Maximum. Von da ab bis zur Geburt sinkt der Eisengehalt plötzlich wieder und erhält sich während der 1. Woche nach der Geburt auf annähernd derselben Stufe.

3. Der Eisengehalt der Leberzellen von Kälbern aus der ersten Woche ist ca. 7 mal grösser als der erwachsener Tiere, nimmt im Laufe der ersten Lebenswochen stetig ab und dürfte in der 5.–6. Woche den Wert erreicht haben, den die Leberzellen der erwachsenen Tiere aufweisen.

4. Der Eisengehalt der Leberzellen erwachsener Tiere zeigt viel geringere individuelle Schwankungen als der der Föten und Kälber.

5. Ein nennenswerter Unterschied im Eisengehalt der Leberzellen von Ochsen und tragenden Kühen ist nicht vorhanden.“

Während also die letztgenannten Autoren bei ihren Untersuchungen eine mit steigendem Alter erfolgende Ab-

nahme des Eisengehaltes der Leber bei jungen Hunden, Kaninchen und Kälbern konstatieren konnten, die mit der Bungeschen Theorie vollkommen übereinstimmt, fand Schmey[1]) in seiner Arbeit über den Eisengehalt des Tierkörpers, in der er bei der Untersuchung der verschiedenen Organe den Eisengehalt des Blutes derselben gar nicht in Betracht zieht, dass die Leber des alten Hundes mehr Eisen enthalte als die des jungen, die fötale Schweinsleber dagegen mehr Eisen als die des ausgewachsenen Tieres.

v. Lingen[2]) fand in der Leber zweier Neugeborenen einen Eisengehalt von 0,31389 (auf 100 Teile Trockensubstanz). Aus den Lebern von 10 akut zu Grunde gegangenen erwachsenen Individuen berechnete er einen Durchschnittsgehalt von 0,08787 Fe (auf 100 Teile Trockensubstanz). Auch hier wurden die Leberzellen sorgfältig isoliert.

Ich komme nun zur Beschreibung meiner eigenen Untersuchungen.

Die möglichst bald nach dem Tode entnommene Leber wird abgespült und gewogen. Die weitere Verarbeitung geschieht unter Vermeidung von eisenhaltigen Instrumenten. Die Gallenblase wird stumpf abgelöst, die Leber mit einem Glasscherben durch Parallelschnitte in Stücke von 1—$1^1/_2$ cm. Dicke zerlegt. Aus diesen Stücken wird nun durch Schaben mit einem Hornlöffel die eigentliche Lebersubstanz möglichst von den Bindegewebsbestandteilen getrennt, die sich bei einiger Übung schliesslich als verästelte weissliche Stränge förmlich herauspräparieren lassen. Der erhaltene Zellbrei wird mit 0,75 % Kochsalzlösung verdünnt und durch ein ziemlich festgewebtes Seihtuch mit der Hand durchgepresst. So werden alle gröberen Bestandteile zurückgehalten; durch das Tuch geht nur eine stark blutig gefärbte Flüssigkeit: Kochsalzlösung, Blut und Leberzellen. Um ganz sicher

[1]) Schmey: Über den Eisengehalt des Tierkörpers. Zeitschrift für physiol. Chemie. 1903.

[2]) v. Lingen l. c.

festere Partikel abzutrennen, wird das Filtrat mit einem Heber unter Vermeidung jedes Druckes nochmals durch ein Leintuch in ein ca. 4 Liter haltendes Standgefäss koliert, mit 0,75% Kochsalzlösung und etwas Chloroform versetzt und in der Kälte aufbewahrt. Nach ca. 24 Stunden haben sich die Leberzellen in ihrer Hauptmasse auf den Boden gesenkt; die darüber stehende, blutig tingierte Flüssigkeit wird abgehebert, neue 0,75% Kochsalzlösung aufgefüllt und dieses Dekantieren so oft wiederholt, bis in der Standflüssigkeit spektroskopisch kein Hämoglobinstreifen nachzuweisen ist. Der so erhaltene weissliche Zellbrei ist nun als blutfrei anzusehen.

Dass durch das Auswaschen mit 0,75% Kochsalzlösung der Eisenbestand der Leberzellen nicht angegriffen wird, haben Krüger[1]) sowie Bielfeld[2]) durch Kontrollversuche gezeigt. Krüger macht darüber folgende Angaben: 100 gr Rückstand fötaler Zellen ergaben 1,1473 gr Fe. Ein zweiter Teil desselben Zellbreies wies nach weiterem Auswaschen mit dem 3—4000 fachen Volumen physiologischer Kochsalzlösung 1,1506 gr Fe auf (also ein Plus von 0,0033 gr).

Ein zweiter Versuch ergab bei der ersten Untersuchung 0,1183 gr Fe, nach weiterem Auswaschen 0,1167 (ein Minus von 0,0016).

Bielfeld wusch zwei Portionen desselben Zellbreies mit dem 15000 fachen und mit dem 20000 fachen Volumen Kochsalzlösung und fand in der ersten Portion 0,0369% Fe, in der zweiten Portion 0,0370% (ein Plus von 0,0001). Diese Unterschiede liegen innerhalb der Fehlergrenzen und fallen nicht der Methode zur Last.

In der weiteren Verarbeitung des Zellbreies und in der Berechnung des Eisengehaltes weiche ich nun von Krüger und Bielfeld ab. Diese Autoren zentrifugierten den erhaltenen Zellbrei, trockneten denselben und bestimmten in

[1]) Krüger l. c.
[2]) Bielfeld l. c.

einer Portion der Trockensubstanz die Kochsalzmenge, die durch das Auswaschen mit physiologischer Kochsalzlösung derselben noch anhaftet. Der Eisengehalt wurde dann auf die erhaltene Trockensubstanz (minus Kochsalzmenge) berechnet.

Da ich entscheiden wollte, ob bei dem neugeborenen Kinde ein grösserer Eisenbestand in der Leber vorhanden ist als beim Kinde gegen Ende der Säuglingsperiode, so war ich bei meinen Untersuchungen naturgemäss auf zum Teil pathologisches Material angewiesen. Da der Fettgehalt der Leber, der innerhalb der physiologischen Grenzen je nach Alter und Ernährungszustand schon ein sehr variabler ist, bei den verschiedensten pathologischen Zuständen sich sehr stark verändert, so erschien mir die Trockensubstanz der Leber als eine allzu schwankende Grösse, um den gefundenen Eisenwert auf sie zu beziehen. Ich wählte als Mass für den Eisengehalt der Leber einen Bestandteil der Leberzellen, von dem sich erwarten lässt, dass er bei den verschiedenen Individuen, den verschiedenen Altersstufen wie auch bei den verschiedenen pathologischen Zuständen einen annähernd konstanten Wert aufweist, nämlich den Stickstoff. Je geringer der Eisengehalt, desto grösser wird der Wert des Quotienten $\frac{N}{Fe.}$ Ich ging nun zunächst so vor, dass ich den hämoglobinfreien Zellbrei mit Alkohol nnd Äther extrahierte und trocknete. Da aber hierdurch die Menge des schliesslich erhaltenen Materials sehr gering wurde, und mir für die verschiedenen Bestimmungen nur sehr kleine Ausgangsquantitäten zu Gebote standen, so änderte ich später mein Verfahren dahin ab, dass ich den Zellbrei auf dem Wasserbad trocknete und pulverisierte. Durch den nun anhaftenden Gehalt an Fett und Kochsalz erhielt ich grössere Mengen zum Verarbeiten. Natürlich resultierte dabei ein Wechsel der Werte für N und Fe auf 100 Teile der auf diese Weise erhaltenen Trockensubstanz. Das Verhältnis $\frac{N}{Fe}$, das für mich allein

massgebend ist, bleibt selbstverständlich hiervon unberührt.

Das Eisen bestimmte ich als Eisenphosphat. Die in einer Platinschale abgewogene Substanz wurde mit etwas Natriumcarbonat und Wasser versetzt, auf dem Wasserbad, dann im Trockenschrank getrocknet, verkohlt und mit heissem Wasser extrahiert. Die auf dem Filter zurückbleibende Substanz wurde nun in der Platinschale verascht und mit Salzsäure aufgenommen. Die Lösung wurde zur Trockene eingedampft und, um etwaig gelöste Silikate zu fällen, auf einige Zeit einer Temperatur von 110° – 130° ausgesetzt. Das eingedampfte, salzsaure Eisen wurde nun abermals mit verdünnter Salzsäure gelöst und filtriert.

Auf dem Filter blieben meist sandige Partikel zurück. Das Filtrat wurde mit 20– 80 Tropfen einer 10% Lösung von Dinatriumphosphat versetzt, mit Ammoniak neutralisiert und das Eisenphosphat mit essigsaurem Ammoniak gefällt. Der weissliche, gelatinöse Niederschlag, der sich langsam senkte, wurde nach 12 Stunden auf einem Filter gesammelt, geglüht und gewogen.

Da diese Methode nach Salkowsky[1]) und Schmey[2]) gute, mit der Titration mit Chamäleonlösung übereinstimmende Resultate ergibt, wurde auf die letztere verzichtet.

Der Einwand von Söldner[3]), dass bei reichlicher Gegenwart von Kalksalzen diese zum Teil mit in die Eisenlösung übergehen, ist wohl bei Veraschungen von Lebersubstanz zu vernachlässigen.

Den Stickstoff bestimmte ich nach der Kjeldahlschen Methode.

Da nach einigen Autoren in der Fötalzeit auch eine Anreicherung an Phosphor stattfindet, die dann ebenfalls im Verlaufe der ersten Lebenszeit eine Abnahme zeigen soll, machte ich an einigen Lebern auch Phosphor-

[1]) Salkowsky, Über die Paranucleïnsäure aus Caseïn. Zeitschrift für phys. Chemie. Bd. XXXII.

[2]) Schmey, l. c.

[3]) Söldner, l. c.

bestimmungen. Dieselben sind jedoch zu gering an Zahl und zu wenig eindeutig, als dass sie zu Schlüssen berechtigten. Der Phosphor wurde mit molybdänsaurem Ammoniak gefüllt und als Pyromagnesiumphosphat gewogen.

Ich gebe nun die Resultate meiner Analysen in umstehender Tabelle wieder. (S. 20 u. 21.)

Wenn wir die Werte, die der Faktor $\frac{N}{Fe}$ auf den verschiedenen Altersstufen in dieser Tabelle aufweist, unter einander vergleichen, so ergibt sich zunächst, dass eine vom Alter abhängige regelmässige Kurve des Eisengehaltes, wie sie die Bungeschen und auch die von Krüger mitgeteilten Tieranalysen bilden, hier durchaus nicht vorliegt. Es kommen Werte vor, die für das entsprechende Alter, vom Standpunkt der Bungeschen Theorie aus, einmal zu hohen (Fall 4), dann aber auch zu niedrigen Eisenbestand (bes. Fall 7 und 10) repräsentieren. Es fragt sich nun, ob man überhaupt bei den Analysen von menschlichen Lebern eine solche fast arithmetische Progression wie bei den Tierversuchen erwarten kann. Dies ist aus zweierlei Gründen zu verneinen. Einmal sind die von Bunge und Krüger mitgeteilten Zahlen Mittelwerte, die aus den Analysen einer beliebig grossen Zahl von Tieren derselben Altersstufe, zum Teil vielleicht aus demselben Wurfe stammend, gewonnen sind. Ich gebe dagegen die Analysenresultate von je einer kindlichen Leber. Dadurch kommt das individuelle Moment mit in Betracht. Dasselbe spielt aber sicher eine nicht zu unterschätzende Rolle. Der junge Organismus bezieht sein Eisen aus dem mütterlichen Körper durch Vermittlung des Plazentarkreislaufs. Es hängt also der bei der Geburt erworbene Eisengehalt ab von dem Eisenbestand der Mutter während der Gravidität, der seinerseits wiederum durch viele Faktoren, wie Ernährungsweise, Assimilation, eventuelle Krankheiten etc. beeinflussbar ist. Auch an Anomalien, teilweise Verlegung des Plazentarkreislaufes, wie sie durch Infarkte etc. zustande kommen kann, ist zu denken.

Leber, Gewicht	Alter	Krankheit	Fe-Gehalt auf 100 Teile Trocken-substanz	N-Gehalt auf 100 Teile Trocken-substanz	P-Gehalt auf 100 Teile Trocken-substanz	$\frac{N}{Fe}$	$\frac{N}{P}$	Bemerkungen
1) 78,8 gr	Frühgeburt. 35.—37. Woche Lebte 1/4 Std.		0,3899	12,56		**32,96**		
2) 152 gr	Ausgetragenes perforiertes Kind		0,12806	3,4477		**26,92**		Leberzellbrei nicht mit Alkohol-Äther extrahiert.
3) 68 gr	1/2 Std. p. partum		0,03714	1,3767		**37,06**		Leber bei Verarbeitung etwas brüchig. Leberzellbrei nicht mit Alkohol-Äther extrahiert.
4) 108,4 gr	1/2 Std. p. partum		0,0717	4,1537	0,4455	**57,92**	9,3238	Leberzellbrei nicht mit Alkohol-Äther extrahiert.
5) 64,4 gr	2 Tage		0,36296	7,9611		**21,9335**		
6) 171,9 gr	9 Wochen	Keine Anamnese	0,3763	16,475		**43,74**		Leber mässig verfettet.
7) 86,2 gr	14 Wochen	Atrophie, Abszesse, Ekzem, Soor, Pneumonie	1,2881	14,103		**10,9485**		
8) 151,4 gr	3 Monate	16tägiges, hohes Fieber, Sklerem, Sepsis (?)	0,39058	12,877	0,6324	**32,969**	19,90	Ernährung: Brust, Milch, Haferschleim.
9) 71,5 gr	3 Monate	Hydrocephalus, Bronchitis, Pneumonie	0,3992	13,13		**37,55**		

10) 63 gr	5 Monate	Atrophie	1,16386	12,91		**11,093**		Ernährung: Brust, Liebigsche Suppe, Buttermilch.
11) 232 gr	7½ Monate	Pneumonie	0,0756	3,2426	0,30198	**42,916**	10,738	Ernährung: ⅓ Milch, ⅓ Schleim. Leberzellbrei nicht mit Alkohol-Äther extrahiert.
12) 192 gr	8 Monate	Pneumonie (bei Sektion fand sich offenes Foramen ovale)	0,06046	2,4745	0,2574	**40,924**	9,837	Leberzellbrei nicht mit Alkohol-Äther extrahiert.
13) 216,5 gr	11 Monate	Eitrige Meningitis, Otitis media. Bei Sektion: Pneumonische Infiltration. Atrophie der Nebennieren.	0,1978	13,091		**66,1796**		Ernährung: Milch, Haferschleim, Malzsuppe
14) 244,8 gr	11½ Monate	Morbillen	0,1234	11,678	0,51169	**96,798**	22,822	Ernährung: Milch, Kaffee, Semmel.
15) 255 gr	1 Jahr 11 Monate	Tetanie, Rachitis, Pneumonie	0,01697	5,6878		**335,192**		Ernährung: Fast ausschliesslich Milch. In letzter Zeit Liebigsche Suppe. Leberzellbrei nicht mit Alkohol-Äther extrahiert.
16) 371 gr	3½ Jahr	Rachitis, Pertussis, Pneumonie	0,20669	8,7922	0,30382	**42,723**	28,9986	Ernährung: Gemischte Kost.

Durch diese hereditären Momente wird die Grösse des Eisengehaltes, den das einzelne Individuum mit zur Welt bringt, beeinflusst. Hierzu kommen nun noch die von demselben intra vitam durch ev. pathologische Zustände erworbenen Variationen. Auch hier befindet sich der auf klinisches Material Angewiesene naturgemäss im Nachteile gegenüber dem Tierphysiologen, der sich möglichst normale, gesunde Versuchsobjekte aussucht.

Es fragt sich nun, ob man aus den Zahlen vorstehender Tabelle unter Berücksichtigung dieser Momente eine mit zunehmendem Alter allmählich auftretende Abnahme des Eisengehaltes herauslesen kann, oder ob die Unregelmässigkeiten der Werte zu gross sind, um zu einer Gesetzmässigkeit im Bungeschen Sinn, wenigstens auf Grund des vorliegenden beschränkten Materials zu gelangen.

Fassen wir nun zunächst die aus den ersten Lebenstagen stammenden Werte $\frac{N}{Fe}$ von Fall 1—5 zusammen, so kann man vielleicht Fall 2 als Typus für dieses Alter ansehen. Es handelt sich hier um die Leber eines kräftigen, ausgetragenen Kindes, das intra partum lebend perforiert werden musste. Wir haben hier also wenigstens keinen Anhaltspunkt dafür, dieses Kind als in der Fötalzeit geschädigt oder mangelhaft entwickelt anzusehen, während die anderen Kinder dieser Gruppe eben durch den frühen Exitus, für den allerdings auch eventuelle, während der Geburt erlittene Schädigungen verantwortlich zu machen sind, als wenig lebenskräftig gekennzeichnet sind. Fall 2 weist nun einen Wert $\frac{N}{Fe} = 26{,}92$ auf, der annähernd einem Mittelwert von Fall 1, 2, 3 und 5 entspricht. Ganz aus dieser Gruppe heraus tritt Fall 4, der einen viel geringeren Eisengehalt der Leber repräsentiert. Ob nun für diesen Fall einer der oben angedeuteten Momente eines hereditär bedingten, geringen Eisenbestandes in Betracht kommt, kann ich, da mir die betreffenden Daten fehlen, nicht entscheiden.

Fall 6—16 stellen die Werte von $\frac{N}{Fe}$ bei älteren Kindern dar, deren Ernährung, ausser bei dem Kinde No. 16, das schon gemischte Kost zu sich nahm, noch überwiegend aus Milch bestand. Für diese Kinder kommen also als massgebend für die Grösse ihres Eisenbestandes ausser der Altersstufe und dem hereditären Momente noch Variationen hinzu, die intra vitam durch Krankheiten erworben werden konnten. Ehe ich auf diese Fälle näher eingehe, will ich daher kurz darlegen, unter welchen pathologischen Bedingungen, und auf welchem Wege eine gesteigerte Eisenzufuhr in die Leberzellen zustande kommt. Nach Quincke[1]) ist dies der Fall:

1. bei gesteigerter Fe-Zufuhr in das Leberkreislaufgebiet, beruhend auf abnorm gesteigertem Zerfall von roten Blutkörperchen;

2. bei darniederliegender sekretorischer Funktion der Leberzellen, durch die, auch bei nicht gesteigerter Eisenzufuhr, die Neubildung roter Blutkörperchen aus altem Material, gegenüber normalen Verhältnissen, verlangsamt ist.

Die stärkste Eisenanhäufung in der Leber kommt nach demselben Autor zustande, wenn beide Bedingungen gleichzeitig bestehen.

Übrigens scheinen die Leberzellen einen Teil ihres Eisenbestandes nicht nur zur Bildung roter Blutkörperchen abzugeben, sondern überhaupt das eisenausscheidende Organ des Körpers zu sein. Zaleski[2]) spritzte Tieren intravenös Eisen ein und untersuchte dann verschiedene Organe auf ihren Eisengehalt. Er untersuchte 2 hungernde $2\frac{1}{2}$ monatliche Kaninchen:

A. Ohne Eisenzufuhr	B. Nach intravenöser
Fe-Gehalt der Leber (auf	Injektion von 0,0096 gr Fe
100 Teile Trockensubstanz)	Fe-Gehalt der Leber (auf
0,0998	100 Teile Trockensubstanz)
	0,1723

[1]) Quincke, l. c.

[2]) Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Tierkörper und zur Frage über die Mengen dieses Metalles bei hungernden Tieren. Archiv f. experimentelle Pathol. Bd. XXIII. 1887.

Bei zwei nicht hungernden 3monatlichen Katzen fand er:

A. Ohne Eisenzufuhr	B. Nach intravenöser
Fe-Gehalt der Leber (auf	Injektion von 0,0560 gr Fe
100 Teile Trockensubstanz)	Fe-Gehalt der Leber (auf
0,0431	100 Teile Trockensubstanz)
	0,0895

In keinem anderen Organe ausser in der Leber fand Zaleski das in das Blut eingespritzte Eisen angehäuft. „Auf diese Weise ist die Leber als ein Organ zu betrachten, von deren Funktionen eine die Ausscheidung des Eisens aus dem Tierkörper bildet."

Es ist klar, dass ein Darniederliegen der sekretorischen Leberzellenfunktion auch von diesem Gesichtspunkte aus eine Anreicherung der Leberzellen mit Eisen zur Folge haben würde.

Über die Art und Weise, wie das Eisen der zerstörten roten Blutkörperchen in die Leberzellen gelangt, hat man verschiedene Beobachtungen gemacht.

In einer Reihe von Fällen[1]) fand man bei Anwendung mikrochemischer Eisenreaktionen zahlreiche Fe haltige Leukocyten in den Leberkapillaren, in der Adventitia der Pfortaderäste und im intraacinösen Bindegewebe. Hier würde es sich also um Einschleppung des Eisens in die Leber durch weisse Blutkörperchen handeln. In einer anderen Reihe[1]) von Fällen fanden sich nur wenige Fe haltende Lymphzellen in den Leberkapillaren, dagegen trat starke Fe-Reaktion in den Leberzellen, teils in Form schwarzer Körnchen, teils unter dem Bilde diffuser, mehr oder minder intensiver Grünfärbung auf. Hier gelangt also das schon gelöste Hämoglobin in den Leberkreislauf, innerhalb dessen es, begünstigt durch die in demselben stattfindende Verlangsamung der Blutbewegung, durch chemische

[1]) a) Quincke, l. c.
b) Vay, l. c.
c) Peters, Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedener Krankheit. Deutsch. Archiv für klinische Medizin. Bd. XXXII.

Attraktion der Leberzellen für Hämoglobin, den spezifischen Parenchymzellen einverleibt wird. Für letzteren Modus finden wir einen Belag in einer Publikation von Minkowsky und Naunyn[1]), die in einem Falle von Hämoglobinanämie infolge von Arsenwasserstoffvergiftung Ablagerung von Eisen in den Leberzellen sahen. Ferner beobachtete Anthen[2]), dass die Leberzellen das Hämoglobin zerstören unter Bildung des ihnen eigentümlichen Pigmentes. Bei welchen klinischen Krankheitsbildern hat man nun vorzugsweise eine Eisenanhäufung in der Leber beobachtet?

Quincke[3]) behauptet, dass die stärkste Eisenablagerung bei perniciöser Anämie auftrete und für dieselbe charakteristisch sei. Ebenso fand Rosenstein[4]) in dem schon oben citierten Falle von perniciöser Anämie einen Fe-Gehalt der Leber von 0,5187 gr auf 100 T. Trockensubstanz, während, wie er angibt, nach Oidtmann bei Gorup Besanez[5]) 0,0816 gr Fe das Durchschnittsmass sein soll. Jedoch sieht der Autor den Grund dieses gesteigerten Eisengehaltes mehr in der medikamentösen Behandlung als in der Zerstörung roter Blutkörperchen.

Stockman[6]) fand den Eisengehalt der Leber bei Anämien mit verschiedenster Aetiologie (Bandwurm, Malaria, Leukocythaemie, Pancreashaemorrhagie) ebenso hoch, zum Teil noch höher als bei perniciöser Anämie, der er keine Sonderstellung in der Aetiologie der Lebersiderosis zusprechen will.

Dagegen fand derselbe Autor einen gegen das Normale verminderten Eisengehalt in der Leber bei Anämieen infolge von Blutungen in den Intestinal- und Genitaltraktus hinein.

[1]) Minkowsky und Naunyn: Über den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben. Arch. für experimentelle Path. u. Pharm. Bd. XXI. 1886.

[2]) Anthen, l. c.

[3]) Quincke l. c.

[4]) Rosenstein l. c.

[5]) Gorup Besanez: Lehrbuch der phys. Chemie, 1874, 3. Aufl.

[6]) Stockman l. c.

Hindenlang[1]) konstatierte in einem Falle von Morbus maculosus Werlhofii in 100 gr trockener Leber = 22,1 gr Asche 1,246 gr Fe, und stellt diesem Befund ebenfalls die Oidtmannsche Zahl gegenüber.

Ferner findet sich nach Quincke Lebersiderosis bei chronischen schweren Kachexien, überhaupt bei längeren, mit starker Abmagerung einhergehenden Krankheiten. — Peters untersuchte die Lebern von 12 Kindern, die unter der Diagnose Pädatrophie zur Sektion kamen, mit Ammoniumsulfid mikrochemisch auf Eisen. Bei allen diesen Kindern fanden sich in autopsia Magen- und Darmkatarrh und allgemeine Anämie. Nur 3 von ihnen waren an akuter Gastroenteritis gestorben, die in 2 Fällen nur 3 Tage angedauert hatte. In diesen beiden Fällen fand Peters hier und da in den Acini Zellen mit schwarz-grünen Körnchen (1—2 μ gross), in allen anderen Fällen starke Fe-Reaktion. Peters hebt hervor, dass in allen Fällen keine oder nur vereinzelte Fe haltige Lymphzellen in den Kapillaren zu beobachten waren.

Ich komme nun zur Besprechung der von mir bei relativ älteren Kindern gefundenen Werte $\frac{N}{Fe}$. Ich fasse zunächst Fall 6—14 zusammen. Vergleiche ich diese in bezug auf ihren Eisengehalt mit den Kindern der ersten Lebenstage, wobei ich vorläufig Fall 4 als anormal nicht mit berücksichtige, so zeigen Fall 6, 11, 12, 13 und 14 einen deutlich geringeren Eisenwert, Fall 8 und 9 weisen keine ausgesprochene Abnahme des Eisens gegenüber den jüngeren Kindern auf, Fall 7 und 10 haben einen weit höheren Eisengehalt.

Berücksichtigt man die Krankengeschichten, so finden sich, abgesehen von Fall 6, wo keine anamnestischen Angaben zu erlangen waren, bei den Fällen 11, 12, 13,

[1]) Hindenlang: Pigmentinfiltration von Lymphdrüsen, Leber und anderen Organen in einem Fall von Morbus maculosus Werlhofii. Virchows Archiv 1880.

14 ziemlich akut einsetzende und verlaufende Krankheitsbilder.

So entnehme ich aus der Krankengeschichte des Falles 11 (J.-N. 2681), dass die letale Pneumonie einen Verlauf von 5 Tagen hatte, bei Fall 13 (J.-N. 3260) trat das Fieber 10 Tage vor dem Exitus auf, ebenso bei Fall 14 (J.-N. 2901). In Fall 12, für den mir keine näheren anamnestischen Daten zur Verfügung stehen. handelte es sich gleichfalls um eine akute Pneumonie.

Einen protrahierten Verlauf nahm Fall 8 (J.-N. 2058). Er betrifft ein Kind, das bei vorwiegender Ernährung an der Brust prächtig gediehen war, nur an Gesicht und Nates ein trocknes Ekzem aufwies, als es im Alter von 8 Wochen in poliklinische Beobachtung kam. Bei einer Ernährung von $^1/_2$ Milch und $^1/_2$ Schleim trat 2tägiges Erbrechen auf; es begann ein Gewichtsabsturz, der bis zum Tode andauerte, durch Ernährung mit Frauenmilch nicht beeinflusst wurde und bei dem das Kind von einem Gewicht von 5160 gr bis auf 3700 gr absank. 16 Tage vor dem Tode trat Fieber auf, das einmal bis zu 41,1° stieg und unter starken Remissionen bis zum Exitus letalis andauerte. Am 5. Fiebertage zeigte sich Sklerem, am folgenden Tage trat einmaliges heftiges galliges Erbrechen ein. Während der letzten Tage wurde die Herzkraft sehr schlecht, Ödeme und ringförmige Exantheme an Rumpf und Hals traten auf. Die Zahl der täglichen Stühle variierte zwischen 1 und 4. Dieselben waren nur selten dünn und schleimig. Die beiden Hauptsymptome, der Gewichtsabsturz und das hohe remittierende Fieber, rechtfertigen wohl die Diagnose Sepsis.

Fall 9 war ein chronischer Hydrocephalus. Bei der Sektion fanden sich nur noch geringe Reste der Hirnsubstanz vor. Die ganze Schädelhöhle war durch Flüssigkeitsansammlung ausgefüllt.

Fall 7 und 10 boten beide das Bild einer reinen Atrophie. Das Körpergewicht betrug in Fall 4 bei der

Aufnahme in die Klinik 2590 gr und hielt sich bis zum Tode, der nach 4 Wochen eintrat, auf ungefähr gleicher Höhe (2380 gr am letzten Lebenstage). Das durch die Pneumonie bedingte Fieber stieg nur einmal bis auf 38°. Die Zahl der täglichen Stühle betrug meist 2. Bei der Sektion fanden sich keine makroskopischen Veränderungen im Darm, geringe Blutüberfüllung des rechten unteren Lungenlappens.

In Fall 10 handelt es sich ebenfalls um Atrophie und zwar bei einem Brustkind. Dasselbe erkrankte mit 5 Wochen unter Durchfall und Fieber. Beide Erscheinungen dauerten nur einige Tage. Von diesem Zeitpunkte an trat ein Gewichtsstillstand ein, der schliesslich in eine Gewichtsabnahme überging, die bis zum Exitus letalis dauerte. Ein Versuch, an Stelle der Frauenmilch eine Ernährung mit Malzsuppe treten zu lassen, blieb ohne Erfolg, ebenso die Verabreichung von Buttermilch.

Vergleichen wir nun die anamnestischen Angaben mit dem von mir konstatiertem Eisengehalt der Lebern der betr. Fälle, so ergibt sich zunächst, dass in den Fällen 11, 12, 13 und 14, in denen wir einen kurzen, akuten Krankheitsverlauf haben, ein gegenüber den ersten Lebenstagen verminderter Eisengehalt vorliegt, während in den Fällen 7 und 10, die das Bild einer längeren Zeit sich hinziehenden Atrophie bieten, sehr hohe Eisenwerte bestehen. Ziehen wir die Quinckeschen Angaben über Entstehung von Veränderungen im Eisengehalt der Leber in Betracht, die nach diesem Autor besonders bei chronischen mit Abmagerung verbundenen Krankheiten zu konstatieren sind, so gehen wir wohl nicht fehl, wenn wir die im Fall 11, 12, 13, 14 untersuchten Lebern als Organe ansehen, die in bezug auf ihren Eisengehalt annähernd normale physiologische Verhältnisse zum Ausdruck bringen. Bei diesen 4 Lebern, denen wir vielleicht Fall 6 anreihen können, haben wir also einen gegen die ersten Lebenstage entschieden höheren Wert des Quotienten $\frac{N}{Fe}$, also eine mit

höherem Alter, unter vorwiegender Milchernährung stattgefundene Abnahme des Eisengehaltes.

Nach dieser Auffassung hätten wir also in Fall 7 und 10 einen abnorm gesteigerten Eisengehalt der Leber vor uns. Zur Erklärung desselben kann man, meines Erachtens, zwei der oben angedeuteten Momente heranziehen. Bei der allgemeinen Prostration des atrophischen Kindes liegt es nahe, an eine Störung der sekretorischen Funktion der Leberzellen zu denken, infolge derer dieselben nicht allein kein oder nur wenig Eisen zur Neubildung roter Blutkörperchen abgeben, als auch ihre Aufgabe, Eisen aus dem Organismus auszuscheiden, nicht mehr erfüllen können. Letzteres liesse sich übrigens durch Untersuchung der Faeces und des Urins gesunder und atrophischer Kinder auf ihren Eisengehalt entscheiden.

Fraglich bleibt, ob wir zur Erklärung des hohen Eisengehaltes der Leber in diesen beiden Fällen von reiner Atrophie auch noch den anderen Faktor zur Entstehung desselben, nämlich den reichlichen Zerfall roter Blutkörperchen, heranzuziehen haben. Schlesinger[1]), der sich auf Grund seiner Untersuchungen über Blutdichte, Hämoglobingehalt, Zahl und Form der Erythrocyten und Leukocyten bei Fällen von Atrophie dahin ausspricht, dass bei diesem Krankheitsbilde stets eine Anämie vorliegt, gibt an, dass endoglobuläre Veränderungen bei der Pädatrophie meist fehlen. Man könnte danach annehmen, dass bei der Atrophie das Zustandekommen der Anämie, deren Bestand auch durch die Eisenanhäufung in der Leber bezeugt wird, nur durch Schädigung der Leberzellen, nicht durch Untergang roter Blutkörperchen bedingt ist. Jedenfalls sind zur Aufklärung dieser Fragen, die vielleicht noch einigen Aufschluss über einige dunkle Punkte im Krankheitsbilde der Atrophie geben können, noch weitere Beobachtungen nötig. Noch schwieriger in ihrer Deutung als diese beiden

[1]) Schlesinger: Die Anämie und Leukocytose bei der Pädatrophie und Gastroenteritis. Archiv für Kinderheilkunde 1903.

extremen Fälle erscheinen Fall 8 und 9. Stellt man sich auf den Boden der Bungeschen Theorie, so weisen auch diese Fälle einen für ihr Alter sehr hohen, wenn auch nicht extrem gesteigerten Eisengehalt der Leber auf. Ob für diesen in Fall 8 eine durch die Sepsis bedingte, verminderte sekretorische Leistungskraft der Leberzellen, in Fall 9 eine den chronischen Hydrocephalus begleitende Änderung der allgemeinen Circulationsverhältnisse verantwortlich zu machen ist, muss dahingestellt bleiben.

Fall 16 zeigt den Eisengehalt der Leber eines $3\frac{1}{2}$ jähr. Kindes, das mit gemischter Kost ernährt wurde. Der Quotient $\frac{N}{Fe}$ ist wieder niedriger, der Eisengehalt hat also im Vergleich mit demjenigen am Schlusse der Periode überwiegender Milchernährung etwas zugenommen.

Schliesslich möchte ich noch besonders auf den anscheinend ganz abnorm gesteigerten Wert des Quotienten $\frac{N}{Fe}$ (= 335,19) in Fall 15 hinweisen. Derselbe lässt auf einen äusserst geringen Eisengehalt der betreffenden Leber schliessen. Wenn wir nun aus der Anamnese dieses Falles hören, dass das fast 2jährige Kind, das bei einem sehr elenden Allgemeinzustand die stärksten rachitischen Veränderungen am Knochensystem, besonders des Thorax, zeigte, ausserdem wiederholt Anfälle von Stimmritzenkrampf durchzumachen hatte, während seiner ganzen Lebenszeit fast ausschliesslich mit Milch ($1—1\frac{1}{2}$ Liter pro Tag) ernährt worden ist, so erscheint der extrem geringe Eisenbestand hier ganz besonders geeignet zu beweisen, dass eine über einen langen Zeitraum ausgedehnte einseitige Milchernährung im Bestand und Stoffwechsel des kindlichen Organismus Verhältnisse schafft, die von den physiologischen abweichen, und die neben den mannigfachsten anderen Symptomen auch in einem sehr herabgesetzten Eisengehalt der Leber zum Ausdruck kommen.

Zum Schlusse möchte ich mich auf Grund dieser Sichtung meines allerdings nicht sehr grossen Materials an

Eisenuntersuchungen kindlicher Lebern aus dem ersten Lebensjahre für folgendes aussprechen:

Entsprechend den von Bunge zuerst an Tieren angestellten Versuchen haben wir auch beim Menschen einen mit zur Welt gebrachten, in der Leber aufgespeicherten Eisenvorrat anzunehmen, der während der Zeit einseitiger Ernährung mit Milch aufgebraucht wird.

Die von Bunge auf diesen Teil seiner Theorie begründete Warnung vor einer zu lange ausgedehnten einseitigen Milchdiät, für die auch vielfache klinische Erfahrungen sprechen, besteht auch aus diesem Grunde zu Recht.

Zum Schlusse spreche ich Herrn Prof. Dr. Czerny meinen wärmsten Dank für die Anregung zu dieser Arbeit und seine Anteilnahme und Unterstützung bei deren Ausführung aus.

Lebenslauf.

Verfasserin dieser Arbeit, Paula Philippson, wurde am 9. März 1874 als Tochter des Arztes Dr. med. Moritz Philippson in Berlin geboren. Sie besuchte die höhere Töchterschule in Bonn, ferner das Mädchengymnasium in Zürich, das sie im Herbst 1898 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Sie widmete sich darauf dem Studium der Medizin und zwar 2 Semester in Zürich, 3 Semester in Strassburg i/E., 1 Semester in Freiburg i. B. und 4 Semester in Breslau. Im Herbst 1900 bestand sie das Tentamen physicum an der Strassburger Universität und am 1. Juli 1903 beendigte sie die ärztliche Staatsprüfung bei der Prüfungskommission zu Breslau.

Während ihrer Studienzeit besuchte sie die Vorlesungen und Kurse folgender Herren:

Abeljanz, Bäumler, H. Cohn, Czerny, Dodel, Ewald, Felix, Filehne, Flügge, Freund, Gerhard, Hasse, Hegar, Heine, Henke, Hinsberg, Höber, Hofmeister, Kast †, Kausch, Kleiner, Kraske, Küstner, Lang, von Mikulicz, Naunyn, Neisser, Pfannenstiel, Pfitzner †, Pontick, Ruge, Schinz, Schwalbe, Sellheim, Stern, Sticher, Uhthoff, Werner, Wernicke, Ziegler.

Diesen ihren hochverehrten Lehrern ist Verfasserin zu grossem Dank verpflichtet.

Thesen.

I. Die Leberzellen des Neugeborenen haben einen relativ hohen Eisengehalt. Derselbe nimmt gegen das Ende der Periode vorwiegender Milchernährung allmählich ab.

II. Die Behauptung v. Behrings, dass in betreff der Antitoxinbildung besondere Beziehungen zwischen Endothelien des Gefässsystems und Milzbrandbazillen bestehen, ist durch seine bei Anwendung eines Methylenblau-Eosin-Gemisches erzielten Ergebnisse nicht bewiesen.